

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-109933

(43)Date of publication of application : 28.04.1998

(51)Int.Cl.

A61K 31/12

A61K 31/12

(21)Application number : 09-173191

(71)Applicant : KANEGAFUCHI CHEM IND CO LTD

(22)Date of filing : 13.08.1997

(72)Inventor : MAE TATSUMASA  
SAKAMOTO YOSHITOMO  
MORIKAWA SOICHI  
HIDAKA TAKAYOSHI

(30)Priority

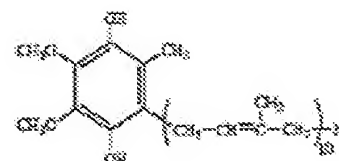
Priority number : 08234729 Priority date : 16.08.1996 Priority country : JP

## (54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION

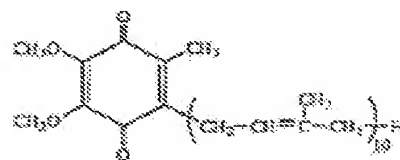
(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a pharmaceutical composition containing a reduction type coenzyme Q10 as an active ingredient, excellent in oral absorbing property and exhibiting high bioavailability, compared with that of an oxidation type coenzyme.

SOLUTION: The content of a reduction type coenzyme Q10 represented by formula I is  $\geq 20\text{wt.}\%$ , preferably  $\geq 40\text{wt.}\%$ , further preferably  $\geq 60\text{wt.}\%$  based on total amount of the coenzyme from the viewpoint of bioavailability of a medicinal composition. It is not required to further increase the content, because production process becomes complicate and production cost are increased, if the content of the reduction type coenzyme is too high. A method for obtaining the coenzyme of formula I comprises obtaining a coenzyme Q10 by a well-known method such as synthesis or fermentation and as necessary, reducing an oxidation type coenzyme Q10 of formula II by using a general reducing agent and concentrating the coenzyme of formula I in the effluent by chromatography. The pharmaceutical composition containing the coenzyme of formula I is used as a medicine effective for symptom of ischemic heart diseases, senile myocardioclerosis, etc., and a nutrient, etc.



I



II

\* SOLUTION \*

QD and DQIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.\*.\*.\*.\* shows the word which can not be translated.

3. In the drawings, any words are not translated

01/01/85

**Claims**

[Claim 1] medicinal composition, wherein it is a medicinal composition which makes coenzyme Q<sub>10</sub> an active principle and aforementioned coenzyme Q<sub>10</sub> is a thing containing reduction type coenzyme Q<sub>10</sub> exceeding 20 % by weight.

{Claim 2} The medicinal composition according to claim 1, whose reduction type coenzyme Q<sub>10</sub> is 40% by weight or more of the coenzyme Q<sub>10</sub> whole quantity.

[Group initials]

## \* NOTICES \*

JP 10 and 10211 are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

## DETAILED DESCRIPTION

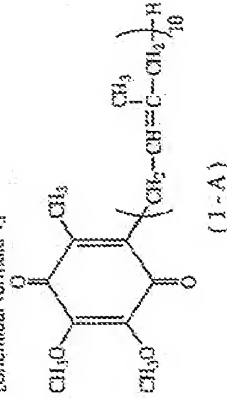
[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] The present invention relates to the medicinal composition excellent in the oral absorptivity which makes an active principle coenzyme Q<sub>10</sub> denoted by a following general formula (1-A).

[0002]

[Chemical formula 1]



[0003]

[Description of the Prior Art] Coenzymes Q<sub>10</sub> is a physiological component which exists as an electron transport system constituting factor of the mitochondrion in a cell in the living body. A metabolic fat and by working as a conveyance of the electron in the oxidative phosphorylation directly especially through an aerobic course, coenzymes Q<sub>10</sub> generates ATP and produces energy.

[0004] It seems that the demand of coenzyme Q<sub>10</sub> grows in a normal people and cardio-vascular system obstacle patient, a chronic debility disease person, a long-term medication patient, etc. who fell into strong physical fatigue. In ischemic heart disease, senile myocardium sclerosis, and hypertensive heart disease, it is especially shown clearly that coenzyme Q<sub>10</sub> runs short. Therefore, it is effective remedially to medicate these patients with coenzyme Q<sub>10</sub>. Coenzyme Q<sub>10</sub> is used as the vitamin similarity, a nutrient, and a supplement also except drugs and a remedy use.

[0005] In order to demonstrate sufficiently the curative effect by coenzyme Q<sub>10</sub> and the nutrition effect, it is most important to raise the coenzyme Q<sub>10</sub> concentration in a patient's tissue cell in the living body. Since coenzyme Q<sub>10</sub> is a lipophilicity drug and hardly dissolves in water, the solubility in gastric juice is restricted. Therefore, oral administration preparation which contains coenzyme Q<sub>10</sub> with a solid form, such as a tablet, a granule, a capsule, and preparation-before-use suspension, has the bad absorptivity after internal use. For this reason, a lot of [far] coenzyme Q<sub>10</sub> than the quantity originally needed to a patient had to be prescribed for the patient, and there was a fault which the side effects over alimentary canals, such as epigastric distress, anorexia, nausea, and diarrhea, reveal.

[0006] Various examination is made from the former for the purpose of solving such a problem. JP 555-81813.A, JP 561-221131.A, etc. has disclosed a dissolved type or emulsification, and distributed type coenzyme Q<sub>10</sub> pharmaceutical preparation. However, it is difficult to improve the absorptivity of coenzyme Q<sub>10</sub> sufficiently in the device at the time of such pharmaceutical preparation.

[0007] JP 550-18314.A has disclosed a means to make lymphatic duct absorption of coenzyme Q<sub>10</sub> promote. However, although such a means improves the absorptivity of coenzyme Q<sub>10</sub> to some extent, it has not yet

resulted in utilization.

[0008] JP 560-89442.A has disclosed the coenzyme Q<sub>10</sub> pharmaceutical preparation to which cyclodextrin was made to carry out inclusion of coenzyme Q<sub>10</sub>. JP 560-1124.A has disclosed the phosphate pharmaceutical preparation containing coenzyme Q<sub>10</sub>. However, such coenzyme Q<sub>10</sub> pharmaceutical preparation has a complicated process to pharmaceutical-preparation-izing, and it is not practical.

[0009] The Italy JP 1190442.B Description has disclosed the method of improving absorptivity by using reduction type coenzyme Q<sub>10</sub> derivatives, such as acyl ester, sulfate ester, and phosphoric ester, and prescribing this coenzyme Q<sub>10</sub> derivative for the patient not using coenzyme Q<sub>10</sub> itself. However, the effect is not clarified with experimental data.

[0010]

[Problem to be solved by the invention] An object of the present invention is to provide the medicinal composition excellent in the oral absorptivity which makes coenzyme Q<sub>10</sub> an active principle in view of the above.

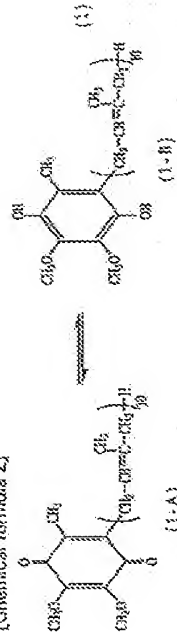
[0011]

[Means for solving problem] The inventors prepare the medicinal composition containing reduction type coenzyme Q<sub>10</sub> as a result of inquiring intensively that an aforementioned problem should be solved. When this was administered orally to the patient, as compared with the medicinal composition only containing conventional oxidation type coenzyme Q<sub>10</sub>, it found out exerting a clearly high bioavailability to the surprising thing, and the present invention was completed to it. The present invention is a medicinal composition which makes coenzyme Q<sub>10</sub> an active principle, and above-mentioned coenzyme Q<sub>10</sub> is a medicinal composition which is a thing containing reduction type coenzyme Q<sub>10</sub> exceeding 20 % by weight. The present invention is explained in full detail below.

[0012] As for coenzyme Q<sub>10</sub>, it is known that most portion exists with a reduction type in the living body, and the percentage is usually about 40 to 90%. Reduction type coenzyme Q<sub>10</sub> is easily converted to an oxidation type in the living body, and oxidation type coenzyme Q<sub>10</sub> is conversely converted to a reduction type easily in the living body. Therefore, generally a following formula (1) can express coenzyme Q<sub>10</sub> in the living body.

[0013]

[Chemical formula 2]



[0014] A general formula (1-A) is oxidation type coenzyme Q<sub>10</sub> among the above-mentioned formula (1), and a general formula (1-B) is reduction type coenzyme Q<sub>10</sub> in the medicinal composition which makes conventional coenzyme Q<sub>10</sub> an active principle, only oxidation type coenzyme Q<sub>10</sub> denoted by the above-mentioned chemical formula (1-A) was contained as an active principle. On the other hand, the thing containing reduction type coenzyme Q<sub>10</sub> denoted by the above-mentioned chemical formula (1-B) is used for the medicinal composition of the present invention as coenzyme Q<sub>10</sub> which is an active principle. For this reason, compared with the medicinal composition which makes an active principle only conventional oxidation type coenzyme Q<sub>10</sub>, it exerts in oral absorptivity and a higher bioavailability is exerted.

[0015] After not being limited especially as a method of obtaining above-mentioned reduction type coenzyme Q<sub>10</sub>, for example, obtaining coenzyme Q<sub>10</sub> by conventionally publicly known methods, such as a synthesis, fermentation, and extraction from a natural product, the method of condensing the reduction type coenzyme Q<sub>10</sub> Type in effluent with chromatography, etc. are employable. In this case, above-mentioned coenzyme Q<sub>10</sub> is received if needed. Common reducing agents, such as hydrogenation boron sodium and sodium dithionite (hydro-sulfite sodium), are added. After returning oxidation type coenzyme Q<sub>10</sub> contained in above-mentioned

35-10-109933-4 [REDACTED] DESKTOP71038

coenzyme Q<sub>10</sub> by a conventional method and considering it as reduction type coenzyme Q<sub>10</sub> concentration by chromatography may be performed. It can obtain also by the method of making the above-mentioned reducing agent acting on existing high grade coenzyme Q<sub>10</sub>.

agent having an existing high grade coenzyme Q<sub>10</sub> reduction type coenzyme Q<sub>10</sub> which obtain

which is produced by not being limited especially as a method, for example, making it above, and commercial oxidation type coenzyme Q<sub>10</sub>. The medicinal composition which carries out desired quantity content of above-

mentioned reduction type coenzyme Q<sub>10</sub> can be obtained by making it dissolve in suitable solvents by which normal use is carried out, such as isopropyl alcohol, acetone, and ether. Above-mentioned reduction type coenzyme Q<sub>10</sub> and above-mentioned oxidation type coenzyme Q<sub>10</sub> may only be mixed with a solid. The mixture of oxidation type coenzyme Q<sub>10</sub> and reduction type coenzyme Q<sub>10</sub> obtained by the manufacturing process of coenzyme Q<sub>10</sub> mentioned above can also be used as it is. The medicinal composition of the direct present invention can be obtained also by controlling the time of the reduction reaction of above-mentioned existing high grade coenzyme Q<sub>10</sub>, the kind of reducing agent, or its quantity.

[0017] In the medicinal composition of the present invention, there is more reduction type coenzyme Q<sub>10</sub> than 20% by weight of the coenzyme Q<sub>10</sub> whole quantity. The effect of the improvement in a bioavailability of the medicinal composition obtained as it is 20 or less % by weight is not acquired. It is 40 % by weight or more, and is 60 % by weight or more more preferably. Since a manufacturing process will become complicated and will also increase a manufacturing cost if the content of above-mentioned reduction type coenzyme Q<sub>10</sub> is too high, it is not necessary to raise the content of above-mentioned reduction type coenzyme Q<sub>10</sub> too much.

[0016] The medicinal composition of the present invention can be used as a cardiovascular effective in conditions such as ischemic heart disease, senile myocardium sclerosis, and hypertensive heart disease, etc., for example. In addition, it can also use as a nutrient, a supplement, an animal drug, etc.

It is good also as a granulate to add a binding material, it is good also as a tablet to compress, and it may not be limited especially as dosage forms of the pharmaceutical preparation consisting of the medicinal

composition of the present invention, for example, may be powders, and is good also as a capsule to fill up a capsule with powders or a granule. Natural oil, oily higher fatty acid, higher-fatty-acid monoglyceride, or these mixtures can be added, while it has been oily, it can also be considered as a soft capsule agent. In this case, what made the subject the thing which made gelatin the subject, or other water soluble polymer substances can also be used. A microcapsule is also contained in such a capsule.

[0020] Addition many of other pharmaceutical preparation materials further permitted pharmaceutically bases as above-maintained reduction type coenzyme Q<sub>10</sub> may be suitably carried out with a conventional method at the medicinal composition of the present invention. It is not limited especially as such a thing, for example, an excipient, disintegrator, lubricant, a binding material, an antioxidant, colorant, an aggregation inhibitor, absorption enhancer, the stabilizing agent of medicinal properties, a stabilizing agent, etc. are mentioned.

[0022] It is not limited especially as the above-mentioned excipient, for example, white soft sugar, milk sugar, enhancers, the stabilizing agent of medicinal properties, a stabilizing agent, etc. are mentioned.

grape sugar, cornstarch, mannitol, crystalline cellulose, sodium phosphate, calcium sulfate, etc. are mentioned. It is not limited especially as the above-mentioned disintegrator, for example, starch, agar, calcium citrate, calcium carbonate, sodium bicarbonate, dextrin, crystalline cellulose, carboxymethyl cellulose, tragacanth, etc. are mentioned. It is not limited especially as the above-mentioned lubricant, for example, talc, magnesium stearate, polyethylene glycol, silica, hydrogenated vegetable oil, etc. are mentioned.

[0022] It is not limited especially as the above-mentioned binding material, but for example, ethyl cellulose, methyl cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, tragacanth, shellac, gelatin, gum arabic, a polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl alcohol, polyacrylic acid, polymethacrylic acid, sorbitol, etc. are mentioned. It is not limited especially as the above-mentioned antioxidant, for example, ascorbic acid, tocopherol, vitamin A, beta-carotene, sodium hydrogen sulfite, sodium bisulfite, sodium pyrosulfite, citrate, etc. are mentioned.

[0323] It not being limited especially as the above-mentioned colorant, for example, adding in drugs can use without [0323] It not being limited especially as the above-mentioned aggregation inhibitor, for example, stearic acid, is permitted. It is not limited especially as the above-mentioned emulsifier, for example, sodium lauryl sulfate, a light silica, a hydrous disordered silicic acid, etc., are mentioned. It is not limited especially as the above-mentioned absorption enhancers, for example, surfactants, such as higher alcohol, a higher fatty acid group, and a glycerine fatty acid ester, etc., are mentioned. It is not limited especially as a solubilizing agent of the above-mentioned medicinal properties, for example, organic acid, such as fumaric acid, succinic acid, and malic acid, etc., are mentioned. It is not limited especially as the above-mentioned stabilizing agent, for example, benzoin

35-10-109933-4 [REDACTED] DESKTOP71038

acid, sodium benzoate, ethyl p-hydroxybenzoate, etc. are mentioned.

100241: the ease in the case of administering or/any the pharmaceutical preparation consisting of the medicinal composition of the present invention is suitably determined according to each use of medicine, an animal drug, a nutrient, etc. Internal use at the time of medicating animals, such as livestock and domestic fowls, can be performed by adding in the usual sample, and the exemplary administration by a conventional method is also possible.

[0025]

[Working example, although an working example and the example of pharmaceutical preparation are having up over below and the present invention is described in more detail, the present invention is not limited only to these working examples and the example of pharmaceutical preparation.

(1) sample. After the weight ratio of reduction type coenzyme Q<sub>10</sub> dissolved the mixture 0.3g which is 5.35 in a 50 degree-C water bath, it added the olive oil and could be 5.0 ml. Mellowing mixing of this was homogeneously carried out at 50 degrees C, and the oily composition was obtained.

carried out at 50 degrees C, and the oily composition was obtained.

[0028](2) The sample sample 1 and the comparison sample 1 were used as an oral absorption examination test sample. The examination was done using the C<sub>12</sub>CD (SD) rat (weights 250g~300g) of the male bred under gluthy conditions, and the dose was administered orally so that a test sample might serve as 100-mg total coenzyme Q<sub>10</sub> kg to a rat. The examination measured aging before administration of the concentration of total coenzyme Q<sub>10</sub> in plasma (unprescribed a medicine for the patient), and after administration. Even the test sample was attached at each time, and four rats were used. Total coenzyme Q<sub>10</sub> shows total of the mixture which consists of oxidation type coenzyme Q<sub>10</sub> and reduction type coenzyme Q<sub>10</sub>. The concentration of total

coenzyme Q<sub>10</sub> was quantified as concentration of oxidation type coenzyme Q<sub>11</sub>, and measurement of plasma concentration was performed as follows. 2.0 ml of water, 4.0 ml of ethanol, and 10.0 ml of n-hexane are added to 1.0 ml of extracted plasma in this order for about 5 minutes, this was shaken violently, and it separated into the bilayer. An organic solvent layer is isolated preparatively, 10.0 ml of n-hexane is added to the remaining water layer, and the same extract operation is repeated twice. The obtained organic solvent layer is made together with a previous organic solvent layer, and is made to evaporate to dryness. Ethanol in chloroform (99:1, v/v) of 250 microliter was added for the ability to come, and it was considered as the sample for quantitative analyses. The quantitative analysis of coenzyme Q<sub>10</sub> was carried out with high performance chromatography

according to the following conditions  
[8029]

Column: length 250 mm, diameter 4.6 mm, SYMMETRY C18 (made by Waters),  
mobile phase: 4.8M NaClO<sub>4</sub> / 0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> / CH<sub>3</sub>OH / ON-TGAHQ (400:300:300:  
1400:300:300)

Mobile phase: 0.5M NaClO<sub>4</sub>/C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>OH; OH-CH<sub>2</sub>-OH-CH<sub>2</sub>-CN; 70% Me<sub>2</sub>SO (400–300–300–1, v/v/v)

Detection-wave length: The 215-m $\mu$  flow rate: 1 ml/min [0.003] The test result was shown in Fig. 1. A vertical axis is the total coenzyme Q<sub>10</sub> concentration in plasma among Fig. 1, a horizontal axis is after-administration lapsed time, and each point is average  $\pm$  standard deviation. In the constituent which consists of an oxidation type coenzyme Q<sub>10</sub> independent, it has appeared for 1 hour in after-administration 2 hours in the constituent which contains reduction type coenzyme Q<sub>10</sub> to the highest plasma concentration peak having appeared in after-administration 3 hours earlier than it so that more clearly than Fig. 1. The case in the constituent containing reduction type coenzyme Q<sub>10</sub> of the concentration at that time is also 2.1 times higher. It was shown that more [clear early and] medicinal compositions of the present invention are absorbed from this result as

compared with the thing only containing oxidation type coenzyme Q 10

(1) sample. The weight ratio of reduction type coenzyme Q<sub>10</sub> prepared like the sample 1 of the working example 2 [1003] 17, generation oxidation type coenzyme Q<sub>10</sub> of the preparation sample 2 of the working example 2

example 1 above mentioned description using the mixture which is 20.00

[0032] Preparation validation-type coenzymes-Q<sub>10</sub> of the sample sample 3. The weight ratio of reduction type coenzymes Q<sub>10</sub> prepared like the sample sample 1 of the working example 1 above-mentioned description using the mixture which is 40:60.



IP:10.18937.A.NETFLIX.DESERVITZKI

**Preparation oxidation-type coenzyme Q<sub>10</sub> of the sample 4.** The weight ratio of reduction type coenzyme Q<sub>10</sub> prepared like the sample 1 of the working-example 1 above-mentioned description using the mixture which is 60:40.

the mixture which is active.

using the mixture which is 90:20. The sample 1, the sample 2, the sample 3, the sample 4, the comparison sample 1, and the comparison sample 2 were used as an oral absorption examination test sample. The examination was done like the working-example 1 above-mentioned description except measuring the concentration of total cyanate C in plasma after administration 3 hours.

[0036] The test result was shown in Fig. 2. Oxidation-type coenzyme- $Q_{10}$  of a sample which a vertical axis is the total coenzyme- $Q_{10}$  concentration in the plasma of after-administration 3 hours among Fig. 2, and presented administration with the horizontal axis. It is a weight ratio of reduction type coenzyme  $Q_{10}$  and each stick is average  $\pm$  standard deviation. Reduction type coenzyme  $Q_{10}$  so that more clearly than Fig. 2, in 40% by weight or more of the constituent of the coenzyme  $Q_{10}$  whole quantity. The rise of plasma concentration was accepted as compared with the constituent whose constituent and reduction type coenzyme  $Q_{10}$  which consists of an oxidation type coenzyme  $Q_{10}$  independent is 20% by weight of the coenzyme  $Q_{10}$  whole quantity. And plasma concentration increased further as the weight ratio of reduction type coenzyme  $Q_{10}$  to contain increased. From this result, the medicinal composition of the present invention reduction type coenzyme  $Q_{10}$  by [ of the coenzyme  $Q_{10}$  whole quantity ] containing 40% by weight or more. It was shown that many things only containing oxidation type coenzyme  $Q_{10}$  and clear more much content of reduction type coenzyme  $Q_{10}$  are absorbed as compared with what is 20 or less % by weight of the coenzyme  $Q_{10}$  whole quantity.

[0037] Next, oxidation-type coenzyme-Q<sub>10</sub>. The weight ratio of reduction type coenzyme Q<sub>10</sub> makes an active principle the mixture therefore a "chief remedy") of oxidation type coenzyme Q<sub>13</sub> and reduction type coenzyme Q<sub>10</sub> which are 15:85, and the example of pharmaceutical preparation prepared according to the usual pharmaceutical technology is shown.

pharmaceutical technology to achieve 100% (the example of pharmaceutical preparation)

It dried, after dissolving the chief remedy in acetone and making this absorb subsequently to microcrystalline cellulose. This was mixed with amyllum maydis and it was considered as powder medicine with the conventional method.

Chief remedy 10 part-by-weight microcrystalline cellulose 40 part-by-weight amylum invidis 55 parts by weight menthol.

194593; the examples 2 (tablets) and 3 (microcrystalline cellulose). In pharmaceutical preparations, the chief remedy in this class is microcrystalline cellulose. Anyum maydis, milk sugar, carboxymethyl cellulose, and magnesium stearate were mixed to this, subsequently the aqueous solution of the polyvinyl pyrrolidone was added as a binding material, and it granulated with the conventional method. After adding talc to this as lubricant and mixing, it tableted to the tablet which contains 20 mg of chief remedies in 1 dose.

Chief remedy 20 part-by-weight anilum-maydis 25 part-by-weight milk sugar 15 part-by-weight carboxymethyl-cellulose calcium 10 part-by-weight microcrystalline cellulose 40 part-by-weight polyvinylpyrrolidone 5 part-by-weight magnesium stearate 3 part-by-weight talc 10 parts by weight [6840] The example 3 (consider) of pharmaceutical preparation

After granulating a following component with a conventional method, the gelatin hard filled capsule was filled up. The capsule which contains 20 mg of chist remains in 1 capsule was obtained.

The capsule which contains 20 mg. of chief remedies of 1 capsule was examined. Chief remedy 20 part-by-weight microcrystalline cellulose 40 part-by-weight amylin-maydis 20 part-by-weight milk sugar 62 part-by-weight magnesium stearate. The amount part polyvinyl pyrrolidone of duplex 3 parts by weight [0041] The example 4 (soft capsule agent) of pharmaceutical preparation. The soybean oil part was warmed at 60 degrees C, and the chief remedy fused at 60 degrees C was added, and it dissolved. Vitamin E was added little by little to this, and it presupposed that it is homogeneous, and soft-capsulized with the conventional method. The soft capsule agent which contains 20 mg. of chief remedies in 1 capsule was obtained.

Translation done.

Chief remedy 20 part-by-weight vitamin-E 15 part-by-weight soybean oil 350 parts by weight [3044]  
[Effect of the invention] Since a medicinal composition of the present invention consists of above-mentioned composition, it is excellent in oral absorbency.  
An outstanding bioavailability is exerted.

\* NOTICES \*

809 and 18211 are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.

3. In the drawings, any words are not translated.

DESCRIPTION OF DRAWINGS

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] It is a graph which shows the relation between the total coenzyme Q<sub>10</sub> concentration in plasma, and after-administration lapsed time. A vertical axis expresses the total coenzyme Q<sub>10</sub> concentration in plasma. A horizontal axis expresses after-administration lapsed time. Each point expresses average \*\* standard deviation (n= 4).

[Drawing 2] Oxidation-type coenzymes-Q<sub>10</sub> of the sample with which the total coenzyme-Q<sub>10</sub> concentration in the plasma of after-administration 3 hours and administration were presented. It is a graph which shows a relation with the weight ratio of reduction type coenzyme Q<sub>10</sub>. A vertical axis expresses the total coenzyme Q<sub>10</sub> concentration in plasma. Oxidation-type coenzyme-Q<sub>10</sub> of a sample which presented administration with the horizontal axis. Express the weight ratio of reduction type coenzyme Q<sub>10</sub>. Each stick expresses average \*\* standard deviation (n= 4).

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-109933

(43) 公開日 平成10年(1998) 4月28日

(51) Int.Cl.<sup>9</sup>

A 6 1 K 31/12

識別記号

AED

ABN

F I

A 6 1 K 31/12

AED

ABN

審査請求 未請求 請求項の数 2 F D (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平9-173191

(22) 出願日 平成9年(1997) 6月13日

(31) 優先権主張番号 特願平8-234729

(32) 優先日 平8(1996) 8月16日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000000941

錦源化学工業株式会社

大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号

(72) 発明者 前 辰正

兵庫県加古川市平岡町西谷195-1 メゾ  
ン・ル・シェール105号

(72) 発明者 坂本 美朝

兵庫県明石市大久保町大塚1504-1 プル  
ミエ205号

(72) 発明者 守川 壮一

兵庫県姫路市船丘町293 ホワイトシャ  
ー2F

(74) 代理人 弁理士 安富 康男 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬組成物

(57) 【要約】

【課題】 補酵素Q<sub>10</sub>を有効成分とする経口吸収性に優れた医薬組成物を提供する。

【解決手段】 補酵素Q<sub>10</sub>を有効成分とする医薬組成物であって、上記補酵素Q<sub>10</sub>は、20重量%を超える還元型補酵素Q<sub>10</sub>を含有するものである医薬組成物。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 補酵素Q<sub>10</sub>を有効成分とする医薬組成物であって、前記補酵素Q<sub>10</sub>は、20重量%を超える還元型補酵素Q<sub>10</sub>を含有するものであることを特徴とする医薬組成物。

【請求項2】 還元型補酵素Q<sub>10</sub>が、補酵素Q<sub>10</sub>全量の40重量%以上である請求項1記載の医薬組成物。

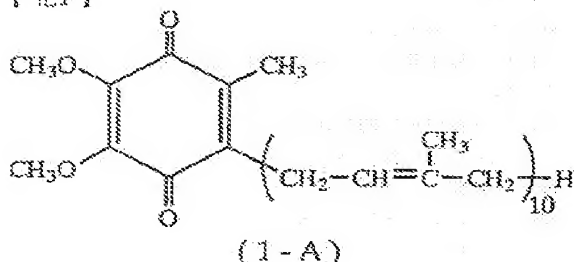
## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、下記一般式(1-A)で表される補酵素Q<sub>10</sub>を有効成分とする経口吸収性に優れた医薬組成物に関する。

【0002】

【化1】



【0003】

【従来の技術】補酵素Q<sub>10</sub>は、生体内の細胞中におけるミトコンドリアの電子伝達系構成因子として存在する生理学的成分である。補酵素Q<sub>10</sub>は、代謝経路、特に好気的経路を通じて、直接的に酸化的リン酸化反応における電子の運搬子として働くことによりATPを生成し、エネルギーを産出する。

【0004】補酵素Q<sub>10</sub>の要求は、強度の肉体疲労に陥った正常人、心臓血管系障害患者、慢性的衰弱病患者、長期薬物投与患者等において増大すると思われる。とりわけ、虚血性心疾患、老人性心筋硬化症及び高血圧性心疾患においては、補酵素Q<sub>10</sub>が欠乏することが明らかにされている。従って、これらの患者に補酵素Q<sub>10</sub>を投与することは治療上有効である。また、補酵素Q<sub>10</sub>は、医薬品、治療薬用途以外でも、ビタミン類同様、栄養剤、栄養補助剤として使用されている。

【0005】補酵素Q<sub>10</sub>による治療効果や、栄養効果を十分に発揮させるためには、患者の体内組織細胞中の補酵素Q<sub>10</sub>濃度を高めることが最も重要である。補酵素Q<sub>10</sub>は、脂溶性薬物であり水にはほとんど溶解しないので、胃液中における溶解度が制限される。従って、補酵素Q<sub>10</sub>を固体の形態で含有する錠剤、顆粒剤、カプセル剤、用時調製懸濁液等の経口投与製剤は、経口投与後の吸収性が悪い。このため、患者に対して本来必要とする量よりもはるかに多量の補酵素Q<sub>10</sub>を投与しなければならず、胃腸不快感、食欲減退、吐気、下痢等の消化管に

対する副作用が発現する欠点があった。

【0006】このような問題を改善する目的で従来から種々の検討がなされている。特開昭55-81813号公報、特開昭61-221131号公報等には、溶解型又は乳化、分散型の補酵素Q<sub>10</sub>製剤が開示されている。しかしながら、このような製剤時における工夫では、補酵素Q<sub>10</sub>の吸収性を充分に向上させることは難しい。

【0007】特開昭56-18914号公報には、補酵素Q<sub>10</sub>のリンパ管吸収を促進せしめる手段が開示されている。しかしながら、このような手段は、ある程度補酵素Q<sub>10</sub>の吸収性を向上させるが、未だ実用化には至っていない。

【0008】特開昭60-89442号公報には、補酵素Q<sub>10</sub>をシクロデキストリンに包接させた補酵素Q<sub>10</sub>製剤が開示されている。また、特開昭60-1124号公報には、補酵素Q<sub>10</sub>を含有するリゾーム製剤が開示されている。しかしながら、このような補酵素Q<sub>10</sub>製剤は、製剤化までの工程が複雑であり、実用的ではない。

【0009】また、イタリヤ特許1190442号明細書には、補酵素Q<sub>10</sub>そのものを用いるのではなく、還元型補酵素Q<sub>10</sub>を、アシルエステル、硫酸エステル、リン酸エステル等の誘導体とし、この補酵素Q<sub>10</sub>誘導体を投与することにより吸収性を高める方法が開示されている。しかしながら、その効果は実験データによって明確にはされていない。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記に鑑み、補酵素Q<sub>10</sub>を有効成分とする経口吸収性に優れた医薬組成物を提供することを目的とするものである。

【0011】

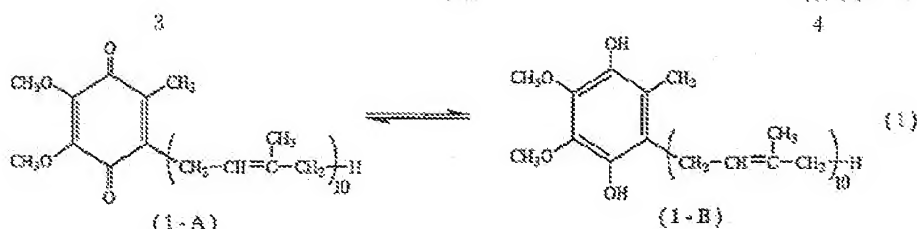
【課題を解決するための手段】本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意研究した結果、還元型補酵素Q<sub>10</sub>を含有する医薬組成物を調製し、これを患者に経口投与したところ、驚くべきことに、従来の酸化型補酵素Q<sub>10</sub>のみを含有する医薬組成物と比較して、明らかに高いバイオアベイラビリティを発揮することを見出し、本発明を完成した。本発明は、補酵素Q<sub>10</sub>を有効成分とする医薬組成物であって、上記補酵素Q<sub>10</sub>は、20重量%を超える還元型補酵素Q<sub>10</sub>を含有するものである医薬組成物である。以下に本発明を詳述する。

【0012】補酵素Q<sub>10</sub>は、生体内においてはかなりの部分が還元型で存在することが知られており、その割合は通常40~90%程度である。還元型補酵素Q<sub>10</sub>は生体内で容易に酸化型に変換され、逆に、酸化型補酵素Q<sub>10</sub>は生体内で容易に還元型に変換される。従って、生体内における補酵素Q<sub>10</sub>は、一般に、下記式(1)によって表すことができる。

【0013】

【化2】





【0014】上記式(1)中、一般式(1-A)は酸化型補酵素Q<sub>10</sub>であり、一般式(1-B)は還元型補酵素Q<sub>10</sub>である。従来の補酵素Q<sub>10</sub>を有効成分とする医薬組成物においては、上記化学式(1-A)で表される酸化型補酵素Q<sub>10</sub>のみを有効成分として含有していた。これに対して、本発明の医薬組成物は、有効成分である補酵素Q<sub>10</sub>として上記化学式(1-B)で表される還元型補酵素Q<sub>10</sub>を含有するものを用いる。このため、従来の酸化型補酵素Q<sub>10</sub>のみを有効成分とする医薬組成物に比べ、経口吸収性に優れ、より高いバイオアベイラビリティを発揮する。

【0015】上記還元型補酵素Q<sub>10</sub>を得る方法としては特に限定されず、例えば、合成、発酵、天然物からの抽出等の従来公知の方法により補酵素Q<sub>10</sub>を得た後、クロマトグラフィーにより流出液中の還元型補酵素Q<sub>10</sub>を区分を濃縮する方法等を採用することができる。この場合においては、必要に応じて、上記補酵素Q<sub>10</sub>に対し、水素化ほう素ナトリウム、亜ジチオン酸ナトリウム(ハイドロサルファイトナトリウム)等の一般的な還元剤を添加し、常法により上記補酵素Q<sub>10</sub>中に含まれる酸化型補酵素Q<sub>10</sub>を還元して還元型補酵素Q<sub>10</sub>とした後にクロマトグラフィーによる濃縮を行ってもよい。また、既存の高純度補酵素Q<sub>10</sub>に上記還元剤を作用させる方法によっても得ることができる。

【0016】本発明の医薬組成物を得る方法としては特に限定されず、例えば、上述のようにして得られる還元型補酵素Q<sub>10</sub>と市販の酸化型補酵素Q<sub>10</sub>とを、インプロピルアルコール、アセトン、エーテル等の通常使用される適当な溶剤に溶解させることにより、上記還元型補酵素Q<sub>10</sub>を所望量含有する医薬組成物を得ることができる。また、上記還元型補酵素Q<sub>10</sub>と上記酸化型補酵素Q<sub>10</sub>とを固体のまま単に混合してもよい。また、上述した補酵素Q<sub>10</sub>の製造工程で得られる酸化型補酵素Q<sub>10</sub>及び還元型補酵素Q<sub>10</sub>の混合物をそのまま使用することもできる。更に、上記既存の高純度補酵素Q<sub>10</sub>の還元反応の時間や還元剤の種類又はその量を制御することによっても直接本発明の医薬組成物を得ることができる。

【0017】本発明の医薬組成物においては、還元型補酵素Q<sub>10</sub>が、補酵素Q<sub>10</sub>全量の20重量%より多い。20重量%以下であると、得られる医薬組成物のバイオアベイラビリティ向上の効果は得られない。好ましくは、40重量%以上であり、より好ましくは、60重量%以上である。また、上記還元型補酵素Q<sub>10</sub>の含有率が高

ざると、製造プロセスが複雑となり、製造コストも増加するので、極端に上記還元型補酵素Q<sub>10</sub>の含有率を高める必要はない。

【0018】本発明の医薬組成物は、例えば、虚血性心疾患、老人性心臓硬化症、高血圧性心疾患等の症状に有効な強心剤等として用いることができる。また、その他、栄養剤、栄養補助剤、動物薬等として用いることもできる。

【0019】本発明の医薬組成物からなる製剤の剤形としては特に限定されず、例えば、粉末剤であってもよく、結合剤を加えて顆粒剤としてもよく、圧縮して錠剤としてもよく、粉末剤又は顆粒剤をカプセルに充填してカプセル剤としてもよい。また、天然油、油状の高級脂肪酸、高級脂肪酸モノグリセリド又はこれらの混合物を加え、油状のまま充填してソフトカプセル剤とすることもできる。この場合においては、ゼラチンを主体としたもの又はその他の水溶性高分子物質を主体としたもの等を使用することもできる。また、このようなカプセルにはマイクロカプセルも含まれる。

【0020】本発明の医薬組成物には、更に、上記還元型補酵素Q<sub>10</sub>の他に薬剤学的に許容される他の製剤素材を、常法により適宜添加混合してもよい。このようなものとしては特に限定されず、例えば、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、酸化防止剤、着色剤、凝集防止剤、吸収促進剤、薬効成分の溶解補助剤、安定化剤等が挙げられる。

【0021】上記賦形剤としては特に限定されず、例えば、白糖、乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、マンニトール、結晶セルロース、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等が挙げられる。上記崩壊剤としては特に限定されず、例えば、澱粉、寒天、クエン酸カルシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、デキストリン、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、トラガント等が挙げられる。上記滑沢剤としては特に限定されず、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が挙げられる。

【0022】上記結合剤としては特に限定されず、例えば、エチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、トラガント、シエラック、ゼラチン、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ソルビトール等が挙げられる。上記酸化防止剤としては特に限定されず、例えば、アスコルビン酸、トコフ

エロール、ビタミンA、 $\beta$ -カロチン、亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、クエン酸等が挙げられる。

【0023】上記着色剤としては特に限定されず、例えば、医薬品に添加することが許可されているもの等を用いることができる。上記凝集防止剤としては特に限定されず、例えば、ステアリン酸、タルク、軽質無水けい酸、含水二酸化けい酸等が挙げられる。上記吸収促進剤としては特に限定されず、例えば、高級アルコール類、高級脂肪酸類、グリセリン脂肪酸エステル等の界面活性剤等が挙げられる。上記薬効成分の溶解補助剤としては特に限定されず、例えば、フマル酸、コハク酸、りんご酸等の有機酸等が挙げられる。上記安定化剤としては特に限定されず、例えば、安息香酸、安息香酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸エチル等が挙げられる。

【0024】本発明の医薬組成物からなる製剤を経口投与する場合における投与量は、医薬、動物薬、栄養剤等のそれぞれの用途に応じて適宜決定される。家畜、家禽等の動物に投与する場合における経口投与は、通常の試料に添加することにより行うことができ、また、常法による強制投与も可能である。

【0025】

【実施例】以下に実施例及び製剤例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例及び製剤例のみに限定されるものではない。

【0026】実施例1

(1) 試料の調製

検体試料1の調製

酸化型補酵素Q<sub>10</sub>：還元型補酵素Q<sub>10</sub>の重量比が、5：9.5である混合物0.3gを50℃水浴上で溶解させた後、オリーブオイルを添加して6.0mlとした。これを50℃で均質に溶解混合し、油状組成物を得た。

【0027】比較試料1の調製

酸化型補酵素Q<sub>10</sub>：0.3gを50℃水浴上で溶解させた後、オリーブオイルを添加して6.0mlとした。これを50℃で均質に溶解混合し、油状組成物を得た。

【0028】(2) 経口吸収試験

試験試料として検体試料1及び比較試料1を使用した。試験は、絶食条件下で飼育した雄のCrj：CD(SD)ラット(体重260g～300g)を用いて行い、投与量は、試験試料がラットに対して、100mg 総補酵素Q<sub>10</sub>/kgとなるように経口投与した。また、試験は、血漿中における総補酵素Q<sub>10</sub>の濃度の投与前(未投与)及び投与後の経時変化を測定した。各時点で試験試料一つにつき4匹のラットを使用した。総補酵素Q<sub>10</sub>とは、酸化型補酵素Q<sub>10</sub>及び還元型補酵素Q<sub>10</sub>からなる混合物の総和を示す。総補酵素Q<sub>10</sub>の濃度は、酸化型補酵素Q<sub>10</sub>の濃度として定量され、血漿中濃度の測定は次のように行った。採取した血漿1.0mlに水2.0ml、エタノール4.0ml、n-ヘキサン10.0ml

をこの順に加える。これを約5分間激しく振盪し、遠心分離して二層に分離した。有機溶媒層を分取し、残りの水層にn-ヘキサン10.0mlを加え同様の抽出操作を2回繰り返す。得られた有機溶媒層を先の有機溶媒層と一緒にし、蒸発乾燥させる。これに250 $\mu$ lのエタノール：1N塩酸(99：1、v/v)を加え定量分析用サンプルとした。補酵素Q<sub>10</sub>の定量分析は以下の条件に従い、高速液体クロマトグラフィーによって実施した。

【0029】

カラム：長さ 250mm、直径 4.6mm

SYMMETRY C18 (Waters社製)

移動相：0.5M NaClO<sub>4</sub>/C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>OH：C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>OH：CH<sub>3</sub>CN：70% HClO<sub>4</sub>(400：300：300：1、v/v)

検出波長：275nm

流速：1ml/min

【0030】試験結果を図1に示した。なお、図1中、縦軸は血漿中の総補酵素Q<sub>10</sub>濃度であり、横軸は投与後経過時間であり、各点は平均±標準偏差である。図1より明らかなごとく、酸化型補酵素Q<sub>10</sub>単独からなる組成物においては、最高血漿中濃度ピークが投与後3時間で現れているのに対して、還元型補酵素Q<sub>10</sub>を含有する組成物においては、それより1時間早く投与後2時間で現れている。また、その時の濃度も還元型補酵素Q<sub>10</sub>を含有する組成物における場合の方が2.1倍高い。この結果より、本発明の医薬組成物は、酸化型補酵素Q<sub>10</sub>のみを含有するものに比して、明らかに早くかつより多く吸収されることが示された。

【0031】実施例2

(1) 試料の調製

検体試料2の調製

酸化型補酵素Q<sub>10</sub>：還元型補酵素Q<sub>10</sub>の重量比が、20：80である混合物を用いて、上記実施例1記載の検体試料1と同様に調製した。

【0032】検体試料3の調製

酸化型補酵素Q<sub>10</sub>：還元型補酵素Q<sub>10</sub>の重量比が、40：60である混合物を用いて、上記実施例1記載の検体試料1と同様に調製した。

【0033】検体試料4の調製

酸化型補酵素Q<sub>10</sub>：還元型補酵素Q<sub>10</sub>の重量比が、60：40である混合物を用いて、上記実施例1記載の検体試料1と同様に調製した。

【0034】比較試料2の調製

酸化型補酵素Q<sub>10</sub>：還元型補酵素Q<sub>10</sub>の重量比が、80：20である混合物を用いて、上記実施例1記載の検体試料1と同様に調製した。

【0035】(2) 経口吸収試験

試験試料として検体試料1、検体試料2、検体試料3、検体試料4、比較試料1及び比較試料2を使用した。試

験は、血漿中における総補酵素Q<sub>10</sub>の濃度の測定を投与後3時間に行う以外は、上記実施例1記載と同様にして行った。

【0036】試験結果を図2に示した。なお、図2中、縦軸は投与後3時間の血漿中の総補酵素Q<sub>10</sub>濃度であり、横軸は投与に供した試料の酸化型補酵素Q<sub>10</sub>：還元型補酵素Q<sub>10</sub>の重量比であり、各棒は平均±標準偏差である。図2より明らかなごとく、還元型補酵素Q<sub>10</sub>が補酵素Q<sub>10</sub>全量の40重量%以上の組成物では、酸化型補酵素Q<sub>10</sub>単独からなる組成物及び還元型補酵素Q<sub>10</sub>が補酵素Q<sub>10</sub>全量の20重量%である組成物に比して、血漿中濃度の上昇が認められた。しかも、含有される還元型補酵素Q<sub>10</sub>の重量比が増加するに従い、血漿中濃度はよりいっそう増加した。この結果より、本発明の医薬組成物は、還元型補酵素Q<sub>10</sub>を補酵素Q<sub>10</sub>全量の40重量%以上含むことにより、酸化型補酵素Q<sub>10</sub>のみを含有するものや、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の含有量が補酵素Q<sub>10</sub>全量の20重量%以下であるものに比して、明らかにより多く吸収されることが示された。

【0037】次に、酸化型補酵素Q<sub>10</sub>：還元型補酵素Q<sub>10</sub>の重量比が、15：85である酸化型補酵素Q<sub>10</sub>と還元型補酵素Q<sub>10</sub>との混合物（以下、「主薬」という）を有効成分とし、通常の製剤技術に従って調合した製剤例を示す。

#### 【0038】製剤例1（散剤）

主薬をアセトンに溶解し、次いでこれを微結晶セルロースに吸着させた後、乾燥した。これをトウモロコシ澱粉と混合し、常法により散剤とした。

|          |       |
|----------|-------|
| 主薬       | 10重量部 |
| 微結晶セルロース | 40重量部 |
| トウモロコシ澱粉 | 55重量部 |

#### 【0039】製剤例2（錠剤）

主薬をアセトンに溶解し、次いでこれを微結晶セルロースに吸着させた後、乾燥した。これにトウモロコシ澱粉、乳糖、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウムを混合し、次いでポリビニルピロリドンの水溶液を結合剤として加えて常法により顆粒化した。これに滑沢剤としてタルクを加えて混合した後、1錠に主薬20mgを含有する錠剤に打錠した。

|    |       |
|----|-------|
| 主薬 | 20重量部 |
|----|-------|

|                    |       |
|--------------------|-------|
| トウモロコシ澱粉           | 25重量部 |
| 乳糖                 | 15重量部 |
| カルボキシメチルセルロースカルシウム | 10重量部 |
| 微結晶セルロース           | 40重量部 |
| ポリビニルピロリドン         | 5重量部  |
| ステアリン酸マグネシウム       | 3重量部  |
| タルク                | 10重量部 |

#### 【0040】製剤例3（カプセル剤）

下記成分を常法により顆粒化した後、ゼラチン硬カプセルに充填した。1カプセル中に主薬20mgを含有するカプセル剤を得た。

|              |       |
|--------------|-------|
| 主薬           | 20重量部 |
| 微結晶セルロース     | 40重量部 |
| トウモロコシ澱粉     | 20重量部 |
| 乳糖           | 62重量部 |
| ステアリン酸マグネシウム | 2重量部  |
| ポリビニルピロリドン   | 3重量部  |

#### 【0041】製剤例4（ソフトカプセル剤）

大豆油部を60℃に加温し、60℃で熔融した主薬を加え溶解した。これにビタミンEを少しづつ加えて均質とし、常法によりソフトカプセル化した。1カプセル中に主薬20mgを含有するソフトカプセル剤を得た。

|       |        |
|-------|--------|
| 主薬    | 20重量部  |
| ビタミンE | 15重量部  |
| 大豆油   | 350重量部 |

#### 【0042】

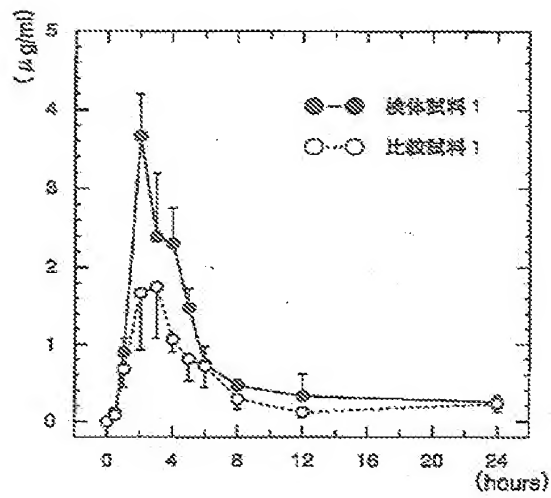
【発明の効果】本発明の医薬組成物は、上述の構成よりなるので、経口吸収性に優れており、優れたバイオアベイラビリティを発揮する。

#### 【図面の簡単な説明】

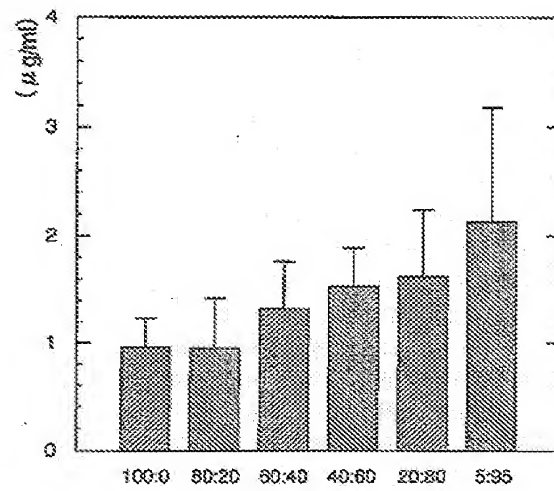
【図1】血漿中の総補酵素Q<sub>10</sub>濃度と投与後経過時間との関係を示すグラフである。縦軸は血漿中の総補酵素Q<sub>10</sub>濃度を表す。横軸は投与後経過時間を表す。各点は平均±標準偏差（n=4）を表す。

【図2】投与後3時間の血漿中の総補酵素Q<sub>10</sub>濃度と投与に供した試料の酸化型補酵素Q<sub>10</sub>：還元型補酵素Q<sub>10</sub>の重量比との関係を示すグラフである。縦軸は血漿中の総補酵素Q<sub>10</sub>濃度を表す。横軸は投与に供した試料の酸化型補酵素Q<sub>10</sub>：還元型補酵素Q<sub>10</sub>の重量比を表す。各棒は平均±標準偏差（n=4）を表す。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(72)発明者 日高 隆雄

兵庫県神戸市垂水区本多町2-21-8